

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 06 462 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/10
A 61 K 31/525
A 61 K 31/57
B 01 F 3/00

⑳ Aktenzeichen: P 44 06 462.4
㉒ Anmeldetag: 24. 2. 94
㉔ Offenlegungstag: 31. 8. 95

DE 44 06 462 A 1

㉑ Anmelder:
Jenapharm GmbH, 07745 Jena, DE

㉓ Vertreter:
Wablat, W., Dipl.-Chem. Dr.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw.,
14129 Berlin

㉒ Erfinder:
Dittgen, Michael, Prof. Dr., 99510 Apolda, DE;
Osterwald, Hermann, Dr., 07743 Jena, DE; Gereck,
Hagen, 07745 Jena, DE; Oettel, Michael, Prof. Dr.,
07743 Jena, DE; Schwarz, Sigfrid, Prof. Dr., 07743
Jena, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung fester Dispersionen

⑤⑦ Es wird ein Verfahren zur Herstellung molekulardispers in einem festen Träger verteilter pharmazeutischer Wirkstoffe sowie eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens beschrieben. Zur Herstellung gut wasserlöslicher, fester, vorwiegend peroral anwendbarer Arzneimittel, welche im Organismus den enthaltenen Arzneistoff rasch freisetzen, wird eine Mischung aus Arzneistoff und Hilfsstoff (Träger) in fester Phase und ohne Zusatz von Wasser, anderen Lösungsmitteln oder Tensiden kurzzeitig erwärmt und unmittelbar danach in einem Gas dispergiert.

DE 44 06 462 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 07. 95 508 035/264

10/35

Erfindungsgemäß in dem Verfahren verwendet feste Träger sind pharmazeutisch unbedenkliche Hilfs- und Zusatzstoffe, z. B. inerte Verdünnungsmittel, wie Dextrose, Zucker, Saccharose, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykole, etc.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere für pharmazeutische Wirkstoffe, welche temperaturempfindlich sind und/oder schlecht oder nur mäßig in Wasser löslich sind.

Für das erfindungsgemäße Verfahren verwendete Gase zur schnellen Abkühlung und Dispergierung sind Luft, Stickstoff, Edelgase, Kohlendioxid oder Mischungen aus diesen Gasen.

Das erfindungsgemäße Verfahren liefert aus einer Arzneistoff-Träger-Mischung in fester Phase ohne Zusatz von Wasser, anderen Lösungsmitteln oder Tensiden und extrem kurzer und/oder geringer thermischer Belastung des Arzneistoffs eine feste Dispersion, in der die Wirkstoffe stabil und thermodynamisch aktiv bereitgestellt werden, so daß sie nach Applikation von Arzneimitteln mit einer festen Dispersion sehr schnell und in hohem Ausmaß resorbiert werden können.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten festen Dispersionen setzen die enthaltenen Arzneistoffe rasch und vollständig frei, so daß deren Eintritt in das Gewebe gefördert wird und dabei keine unerwünschten Wechselwirkungen mit dem biologischen Gewebe eintreten, wie sie beispielsweise für bestimmte Lösungsmittel und Tenside bekannt sind.

Als Arzneistoffe kommen alle diejenigen in Frage, die normalerweise nicht ausreichend löslich sind und für die daher aus therapeutischen Gründen eine hohe oder zumindest verbesserte Löslichkeit sinnvoll ist. Dabei werden bezüglich der Wirkungsqualität keine Festlegungen getroffen, so daß beispielsweise Antirheumatika, Kontrazeptiva, Herz-Kreislaufmittel und weitere Arzneistoffe nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zu festen Dispersionen verarbeitet werden können. Dennoch eignet sich das erfindungsgemäße Verfahren insbesondere für Steroidhormone, wie Estradiolvalerat, Dienogest usw., die in der Regel nur gering wasserlöslich sind. Auch bezüglich des angestrebten Effektes der Löslichkeitsverbesserung werden ausdrücklich keine Festlegungen getroffen. Vorzugsweise soll die feste Dispersion ein 1,2- bis 2,1fach bessere Arzneistofflöslichkeit gewährleisten (vgl. Beispiele), jedoch sind auch andere Effekte bis hin zu schlechteren Arzneistofflöslichkeiten aus den erzeugten festen Dispersionen denkbar, wenn diese aus therapeutischer Sicht begründet sind.

Erfindungsgemäß wird das Verfahren unter Einsatz eines Hochgeschwindigkeitsmischers durchgeführt, in welchem die Arzneistoffe in einem bestimmten Verhältnis mit Hilfsstoffen (Trägern) gemischt, extrem kurz erwärmt und im gleichen Prozeß rasch in Luft oder einem inerten Gas dispergiert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur molekularispersen Verteilung eines Feststoffes in einem festen Hilfsstoff als Träger besteht aus einem Vorratsbehälter 1 zur Aufnahme einer Mischung aus dem Fest- und dem Hilfsstoff und eines unterhalb des Vorratsbehälters 1 angeordneten rotierenden beheizbaren Bechers 3, welcher an seinem Umfang Auslaßöffnungen 5 aufweist und wobei der Becher 3 von einem Gehäuse 8 umgeben ist, welches gegebenenfalls eine Kühlvorrichtung enthält.

Der Vorratsbehälter 1 ist vorteilhafterweise mit einer Rühr- oder Mischeinrichtung versehen, wie Schneckenförderern, Mischrechen, Schaufelförderern, etc.

Der Becher 3 ist bevorzugt mit einem stufenlos regelbaren Antrieb 7 versehen und verfügt über eine Heizung 6, welche ebenfalls stufenlos regelbar ist.

Die Auslaßöffnungen 5 des Bechers 3 sind vorzugsweise als engmaschige Siebe oder als feine Schlitz ausgebildet. Die Größe der Siebe bzw. Schlitz ist den jeweiligen Mischungen aus Fest- und Hilfsstoff derart anzupassen, daß bei vorgewählter Bechertemperatur eine der zugegebenen Mischungsmenge entsprechende Menge an dispergiertem Stoff aus diesen Auslaßöffnungen in den Kühlbereich 8 entweicht. Die Art und Größe der Auslaßöffnungen werden durch Versuche bestimmt. Diese Art Versuche sind dem Fachmann geläufig.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens unter Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung wird eine Mischung aus Arzneistoff und einem geeigneten Träger mit Hilfe eines Schneckenförderers 2 aus dem Vorratsbehälter 1 dem Becher 3 zugeführt, der durch einen entsprechenden Antrieb 7 in Rotation versetzt wird. Die Zufuhrgeschwindigkeit der Mischung ist bei gegebener Dimension der seitlichen Auslaßöffnungen 5 des Bechers 3 maßgebend für die Verweilzeit und damit die Wärmebelastung der Mischung. Der Becher 3 ist am Boden mit einer Heizung 6 ausgestattet, die zur kurzzeitigen Erwärmung der Mischung vorgesehen ist. In der Regel wird zumindest der Träger im Becher 3 ganz oder teilweise geschmolzen. Meist wird jedoch auch der Arzneistoff ganz oder teilweise schmelzen. Die Schmelze wird aus den Auslaßöffnungen 5 des Bechers 3 abgeschleudert und in der kühleren Luft eines die Vorrichtung umgebenden Kühlturmes 8 abgeschreckt. Dabei werden mehr oder weniger große Anteile des Arzneistoffs im Träger molekulardispers fixiert.

Es hat sich als vorteilhaft herausgestellt, wenn die Temperatur im Becher 3 und ebenso die Rotationsgeschwindigkeit stufenlos regelbar sind und in einem konstanten Verhältnis zur Temperatur und Strömungsgeschwindigkeit des den Becher 3 umgebenden Gases stehen. Dieses Gas kann Luft oder ein Inertgas sein, beispielsweise Stickstoff oder Kohlendioxid. Um die Verweilzeit der Mischung im Becher 3 kurz zu halten, kann die Mischung aus Wirkstoff und Träger entweder entsprechend dosiert zugeführt werden oder eine vorgelegte Einmalfüllung des Bechers wird rasch abgeschleudert.

Die Eigenschaften der erfindungsgemäß hergestellten festen Dispersionen wurden durch Differentialscanningcalorimetrie (DSC) und Löslichkeitsuntersuchungen untersucht. Dabei wurden jeweils die festen Dispersionen (FD) mit analogen physikalischen Mischungen (M) bzw. dem kristallinen Wirkstoff (WS) verglichen, also mit Substanzen, die nicht nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurden. Die DSC-Untersuchungen zeigen, daß die erfindungsgemäß hergestellten festen Dispersionen eine niedrigere Kristallinität aufweisen (vgl. Fig. 2 und Fig. 3).

Diese Veränderung in der Kristallinität der festen Dispersion zeigt sich in der Löslichkeit der erfindungsgemäß hergestellten Dispersionen.

Zur Bewertung der Löslichkeit der festen Dispersionen wurde deren Löslichkeit mit der Löslichkeit des unbehandelten Wirkstoffes unter gleichen Bedingungen verglichen. Dazu wurde die feste Dispersion bzw. der unbehandelte Wirkstoff jeweils in einer Menge, die eine mindestens fünffache Überschreitung der Sättigungs-

konzentration erlaubt, in einer geeigneten Apparatur mit Wasser über einen definierten Zeitraum (Auflösezeit) in Kontakt gebracht. Aus den zur Auflösungszeit gemessenen Konzentrationen wurde eine relative Löslichkeit (RL) wie folgt ermittelt:

$$RL = \frac{c_{FD}}{c_{WS}} \cdot 100\%$$

c_{FD} — Konzentration des im Medium gelösten Wirkstoffs der festen Dispersion

c_{WS} — Konzentration des im Medium gelösten unbehandelten Wirkstoffs.

Die für die Beispiele 1 bis 3 ermittelten relativen Löslichkeiten (RL) sind in Fig. 4 dargestellt. Es zeigt sich deutlich, daß die Löslichkeit der Wirkstoffe in weiten Bereichen beeinflussbar ist. Je nach therapeutischer Notwendigkeit lassen sich somit beschleunigte und auch verzögerte Löslichkeitskurven erhalten. Es hat sich gezeigt, daß aufgrund der wenigen einzuhaltenden Parameter des erfindungsgemäßen Verfahrens eine hohe Reproduzierbarkeit in Bezug auf das Lösungsvermögen erreicht wird. Dadurch ist sichergestellt, daß die pharmazeutischen Wirkstoffe in gleichbleibender Qualität herstellbar sind.

Dem Fachmann ist es daher möglich, mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens feste Dispersionen von Wirkstoffen herzustellen, welche ein zuvor gefordertes Löslichkeitsverhalten zeigen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Feste Dispersion mit Riboflavin

Riboflavin	10 g
Glucose-monohydrat	90 g

Riboflavin und Glucose-monohydrat werden gemischt. Die Mischung wird gesiebt (Maschenweite 1,2 mm) und dann dem rotierenden Becher der in Fig. 1 dargestellten Vorrichtung so zugeführt, daß etwa 50 g/min abgeschleudert werden. Dabei werden folgenden Randbedingungen eingehalten:

Bechertemperatur: 150°C
Umdrehungsgeschwindigkeit: 3450 U/min

DSC-Untersuchung
Gerät: Mettler TA3000
Parameter

Starttemperatur: 25°C
Heizrate: 10 K/min
Endtemperatur: 300°C
Bereich FS: 20 mW
Offset: 80% f
Einwaage: 1,365 mg(FD)/1,820 mg(M)

Interpretation: Die Mischung wandelt sich bei 79°C endotherm um; diese Umwandlung (Übergang des Monohydrates) ist bei der festen Dispersion nicht mehr erkennbar. Der Schmelzpunkt der wasserfreien Glucose ist in der Mischung mit einem scharfen Peak bei 160°C gekennzeichnet. Der Schmelzpunkt der wasserfreien Glucose in der festen Dispersion ist unschärfer (niedrige Kristallinität) und auf 150°C verschoben. Der Umwand-

lungspunkt des Riboflavins ist in der physikalischen Mischung und in der festen Dispersion in Lage und Form (M: 203°C; FD: 209°C) weitgehend identisch nachweisbar (vgl. Fig. 2).

5 Löslichkeitsbestimmung

Gerät: Blattrührer-Apparatur, entsprechend DAB 10, V.54 (Wirkstofffreisetzung aus festen peroralen Arzneiformen)

10 Parameter

Medium: 1000 ml Wasser

Temperatur: 37,0°C

Rührerdrehzahl: 100 min⁻¹

Einwaage: 5g (FD) / 0,5g (WS)

15 Auflösungszeit: 60 min

Probenahme: 5 ml durch Filter 0,2 µm

Messung: spektrofotometrisch bei 445 nm im Maximum

Beispiel 2

Feste Dispersion mit Dienogest

Dienogest	5 g
Lactose, sprühtrocknet	135 g

Dienogest und Lactose werden gemischt. Die Mischung wird gesiebt (Maschenweite 1,2 mm) und dann dem rotierenden Becher der in Fig. 1 dargestellten Vorrichtung so zugeführt, daß etwa 50 g/min abgeschleudert werden. Dabei werden folgende Randbedingungen eingehalten:

Bechertemperatur: 200°C

35 Umdrehungsgeschwindigkeit: 3450 U/min

DSC-Untersuchung
Gerät: Perkin-Elmer DSC
Parameter

40 Starttemperatur: 120°C

Heizrate: 10 K/min

Endtemperatur: 250°C

Time 1: 2,0 min

Einwaage: 2,128 mg (FD) / 3,585 mg (M)

45 Interpretation: In der Mischung sind die Schmelzpeaks von Lactose (197°C) und Dienogest (221°C) deutlich nachweisbar. Diese Peaks treten bei der festen Dispersion nicht mehr so scharf hervor, was für eine niedrigere
50 Kristallinität der Substanzen spricht (vgl. Fig. 3).

Löslichkeitsbestimmung

Gerät: Schütteltisch THYS 2, VEB MLW Labortechnik Ilmenau

55 Parameter

Medium: 100 ml Wasser

Temperatur: 23°C

Frequenz: 160—170 min⁻¹

Einwaage: 200 mg (FD) / 20 mg (WS)

60 Auflösungszeit: 28 h

Probenahme: 2 ml durch Filter 0,2 µm

Messung: spektrofotometrisch bei 315 nm im Maximum

Feste Dispersion mit Progesteron

Progesteron	10 g	5
Polyethylenglykol 4000	5 g	
Lactose	35 g	

Progesteron, Polyethylenglykol und Lactose werden gemischt. Die Mischung wird gesiebt (Maschenweite 1,2 mm) und dann dem rotierenden Becher der in Fig. 1 dargestellten Vorrichtung so zugeführt, daß etwa 50 g/min abgeschleudert werden. Dabei werden folgenden Randbedingungen eingehalten:

Bechertemperatur: 180° C
Umdrehungsgeschwindigkeit: 3450 U/min

Löslichkeitsbestimmung

Gerät:

Schütteltisch THYS 2, VEB MLW Labortechnik Ilmenau

Parameter

Medium: 100 ml Wasser

Temperatur: 23—24° C

Frequenz: 160—170 min⁻¹

Einwaage: 50 mg (FD) / 10 mg (WS)

Auflösungszeit: 24 h

Probennahme: 5 ml durch Filter 0,2 µm

Messung: spektrofotometrisch bei 248 nm im Maximum

Bezugszeichenliste

- | | |
|----------------------|----|
| 1 Vorratsbehälter | 35 |
| 2 Schneckenförderer | |
| 3 rotierender Becher | |
| 4 Produkt | |
| 5 Auslaßöffnungen | |
| 6 Heizung | 40 |
| 7 Antrieb | |
| 8 Gehäuse | |

Patentansprüche

- Verfahren zur Herstellung molekulardispers in einem festen Träger verteilter pharmazeutischer Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - den zu dispergierenden Wirkstoff zuvor mit Hilfsstoffen mischt,
 - die Mischung in einen Behälter gibt und darin unter Ausschluß von Wasser, anderen Lösemitteln und/oder Tensiden zu mindestens teilweise Schmelzen erwärmt und
 - das erhaltene Produkt unter schneller Abkühlung in ein Gas hinein dispergiert.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hilfsstoffe pharmazeutisch unbedenkliche Träger und/oder stabilisierende makromolekulare Hilfsstoffe sind.
- Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Erwärmung in Abhängigkeit von den Stoffeigenschaften nur kurzzeitig erfolgt und daß die Dispergierung unmittelbar im Anschluß an die Erwärmung durchgeführt wird.
- Verfahren nach mindestens einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Gas Luft, Stickstoff, ein Edelgas,

Kohlendioxid oder eine Mischung daraus ist.

5. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach den voranstehenden Ansprüchen für eine molekulardisperse Verteilung eines Feststoffes in einem festen Hilfsstoff als Träger, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) ein Vorratsbehälter (1) zur Aufnahme einer Mischung aus dem Fest- und dem Hilfsstoff vorgesehen ist, wobei der Vorratsbehälter eine Transportvorrichtung vorzugsweise einen Schneckenförderer (2) aufweist,
- b) unterhalb des Vorratsbehälters (1) ein rotierender beheizbarer Becher (3) angeordnet ist, der an seinem Umfang Auslaßöffnungen (5) aufweist, und
- c) der Becher (3) von einem Gehäuse (8) umgeben ist, welches gegebenenfalls eine Kühlvorrichtung enthält.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß in der Mittelachse des Bechers (3) ein Antrieb (7) angeordnet ist, der den Becher in eine Rotation versetzt.

7. Vorrichtung nach den Ansprüchen 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß unterhalb des Bechers (3) eine Heizung (6) vorgesehen ist, die zur kurzzeitigen Erwärmung der Mischung dient.

8. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Auslaßöffnungen (5) als engmaschige Siebe oder als feine Schlitze ausgebildet sind.

9. Vorrichtung nach den Ansprüchen 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß für die Heizung (6) und den Antrieb (7) jeweils eine Regeleinrichtung vorgesehen ist, um die Temperatur in dem Becher (3) und/oder die Rotationsgeschwindigkeit des Bechers stufenlos zu regeln.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

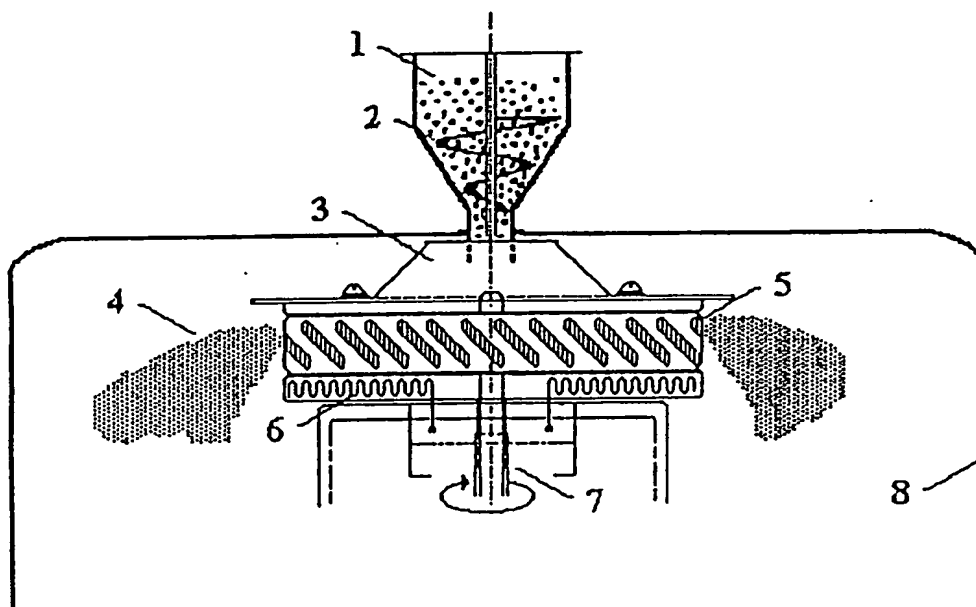


Fig. 1

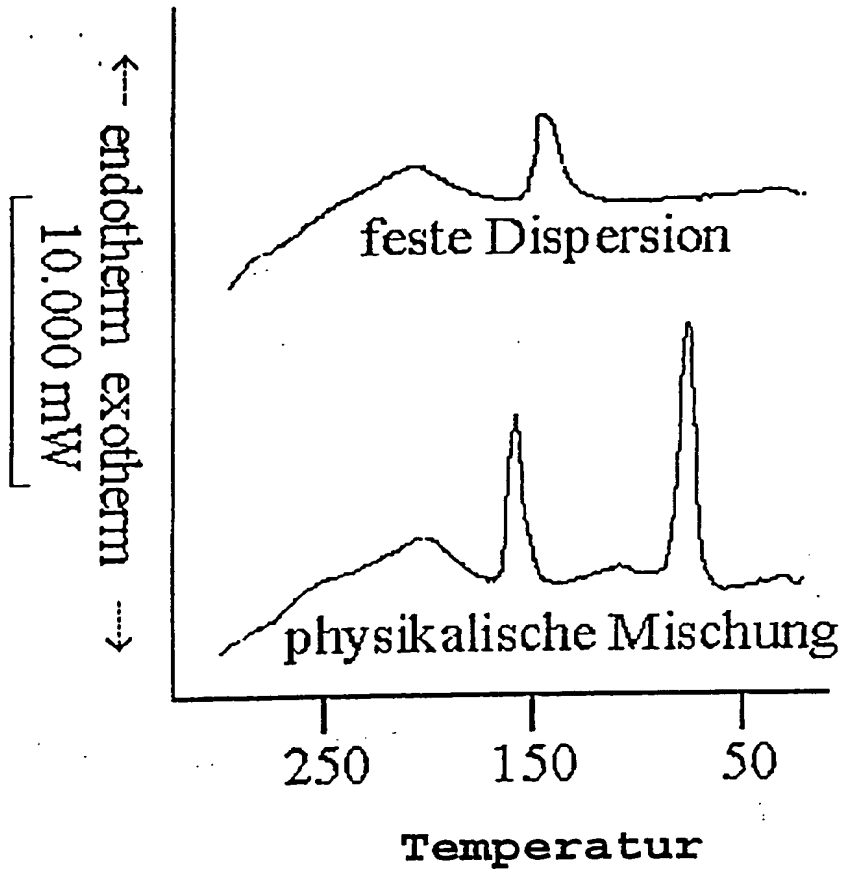


Fig. 2

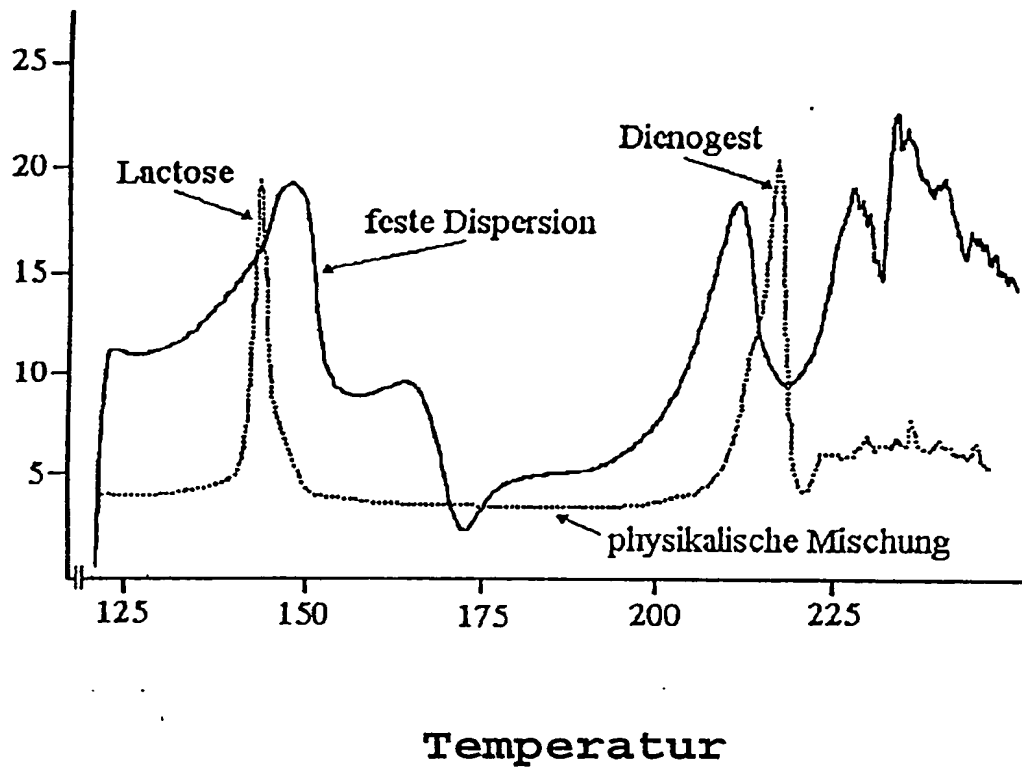


Fig. 3